



Marta Jones

*^{o)}Sala de Neuropatología.
Servicio de Patología.
Hospital Sor María Ludovica.
La Plata.*

✉ Marcelinjones@aol.com

Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo Parte I: Dimensión témporo-espacial y vulnerabilidad neural¹

Resumen

El sistema nervioso central (SNC) cumple su maduración con características que le son particulares: un proceso general de desarrollo, pautado y acorde a un plan establecido genéticamente, el cual sucede durante la gestación y aún después de ella; y un aspecto topográfico, en el cual cada sector anatómico lleva a cabo ese plan general de desarrollo con un ritmo propio y en un tiempo particular, cambiando la morfología semana a semana. Por lo tanto, a la complejidad estructural que acarrea el plan en sí mismo, se agrega aquella derivada de su desigual y característica maduración topográfica.

A través del tiempo y apuntando a establecer límites cronológicos para un diagnóstico de situación, los neuropatólogos han tratado de fijar parámetros estrictos de desarrollo del SNC. Se estableció así la relación entre malformaciones y edad embrionaria y fetal. También la relación entre enfermedad del SNC y edad gestacional fue detectada desde las primeras descripciones en la lesión por hipoxia-isquemia en el recién nacido pretérmino, aun cuando no se estudió en detalle su causalidad hasta bastante tiempo después. De este modo, el trípole lesión-tiempo-topografía asoma en forma de desafío actual que, si bien no es innovador, resurgió en los últimos años como un factor importante en el diagnóstico de situación, a la vez que se modificó en su concepto al agregar revolucionarios descubrimientos en el campo molecular. En este artículo se relatan brevemente algunos antecedentes de estos fenómenos y se citan las opiniones y aportes de autores relevantes en el tema. También se alerta sobre las dificultades que surgen en la interpretación de las imágenes patológicas como consecuencia inevitable del complejo desarrollo epigenético del SNC. Finalmente, y como elemento original, se plantea el "timing molecular" como un concepto que, si bien existe publicado en su esencia en forma dispersa a partir de los descubrimientos que son mencionados, es novedoso en sí mismo por su terminología y la integración de su concepción.

¹ No existe una palabra en español para "timing", por lo cual en el siguiente texto los términos "timing" y "cronología" serán usados indistintamente con el significado de un orden en relación con el tiempo.

Palabras clave: encefalopatía neonatal - lesión prenatal - cronología - timing molecular - vulnerabilidad neural - hipoxia-isquemia.

Response to disruptive lesions in the developing central nervous system. Part I: Temporal-spatial dimension and neural vulnerability.

Abstract

The central nervous system (CNS) completes its maturation with characteristics that are peculiar to it: a general process of development regulated according to an established genetic prescription that proceeds throughout gestation, and even thereafter, plus a topographical feature in which each anatomic sector executes its portion of that general developmental pattern with its own rhythm and timing, changing in morphology from one week to the next. We thus see that to the structural complexity inherent in the genetic program itself is added on the accompanying feature of the CNS's asymmetrical and characteristically topographical maturation. Over the course of time - and always aiming at establishing time limits for case diagnosis - neuropathologists have tried to delineate strict developmental parameters for the CNS. The relationship between specific malformations and embryonic or fetal age was established. The association of CNS diseases with precise gestational ages was first documented in the early descriptions of the hypoxia-ischemia lesion in preterm neonates, even though the details of the etiology were not elucidated until a much later time. Thus, the tryptic of lesion-time-topography looms up as a present-day challenge that, though hardly novel, has reemerged in these recent years as an important element in case diagnosis, while at the same time becoming modified upon incorporation of the revolutionary discoveries within the field of molecular biology. This article briefly summarizes certain precursors of these phenomena and cites the opinions and contribu-

tions of the relevant authors within the subject. Moreover, as an inevitable consequence of the complexity of neural epigenetic development, this treatment also underscores the difficulties associated with the interpretation of pathological images. Finally, and as an innovative notion, the term "molecular timing" is proposed. Although in its essence the concept is found dispersed throughout the publications dealing with molecular discoveries, it is nevertheless novel because of its terminology and the conceptual integration that its fundamental meaning achieves.

Key words: neonatal encephalopathy - prenatal injury - chronology - molecular timing - neural vulnerability - hypoxia-ischemia.

Una aproximación al tiempo neural

Categorizar las enfermedades del SNC inmaduro², y asignar su etiología a un determinado lapso ha sido una preocupación constante por parte de los neuropatólogos pediátricos. Algunos de ellos han realizado el esfuerzo de encontrar un indicio temporal, una especie de pista cronológica anatómica, histológica y clínica que fuera de utilidad para datar las lesiones del parénquima nervioso ocurridas, presuntamente, en los períodos pre y perinatal⁽¹⁻⁸⁾. La pretensión de definir una lesión enmarcándola en un cuadro etario de relativa exactitud, parecería constituir una utopía más dentro de muchas que suelen hallarse en el campo de las ciencias biológicas. Sin embargo, el factor temporal define aspectos básicos del diagnóstico neuropatológico y acarrea insoslayables connotaciones clínicas y de orden médico-legal. La misma frase que define el tiempo como "aquello que evita que todo suceda simultáneamente" y se fusione en una masa invariable de formas y fenómenos, nos alerta de que su existencia permite, como contrapartida, adjetivar y caracterizar precisamente en función de ese tiempo los eventos y modificaciones que ocurren, por ejemplo, durante la génesis del SNC. Y como

²La maduración del SNC continúa meses a años después del nacimiento, y éste en sí mismo no determina un hito importante en el desarrollo normal de aquel. Por lo tanto, cuando hablamos de SNC inmaduro debemos tener presente que el estado de inmadurez, tanto morfológica como funcional, continúa bastante más allá de las 38 semanas de edad gestacional.

su desarrollo es dinámico y progresa cambiando la morfología semana a semana, resulta que esa cualidad que otorga complejidad estructural y dificultad diagnóstica facilita, a su vez, establecer mojonos que servirán como referentes cronológicos. Al respecto dice Rorke: "Whereas the majority of general pathologists agree that diagnosis of central nervous system disease is difficult and best left to an expert neuropathologist, they, in turn, often regard brain and spinal cord lesions of infants a terra incognita. Neuropathologists primarily concerned with diagnostic problems of older children and adults at least deal with anatomical features that are basically fixed, such that morphological deviations may confidently be attributed to one or another disease process. The pediatric neuropathologist is not so fortunate. The infant nervous system, in particular the brain, manifests changing gross and microscopic features from one week to the next during gestation, and accurate diagnosis of lesions from the stage of viability at roughly 22 to 24 weeks' gestation to term and beyond, requires familiarity with normal morphogenesis at each stage. For this reason, some 'lesions' may not necessarily be classically malformative, e.g., pachygyria, destructive or inflammatory, but may result from a lag in developmental milestones, the most obvious being retardation in myelination." ⁽⁹⁾.

En la descripción de los diferentes patrones topográficos visualizables en la pérdida neuronal postnatal, Friede ⁽¹⁰⁾ ya había hecho hincapié en la variación que depende de la edad y en el episodio que significa el nacimiento en sí mismo, así como en la dificultad que la variación madurativa y regional del cerebro infantil imprime en la interpretación de la expresión morfológica.

El factor etario es una de las variables obligadas en la patogenia de las lesiones prenatales y perinatales en el SNC, cuyos diferentes cuadros han sido sujetos al factor temporal tan tempranamente como en los primeros relatos de cada entidad. Los antecedentes de este mecanismo asociativo (edad + to-

pografía) están en especial referidos a lesiones tardías casi siempre post-natales, tales como la leucoencefalomalacia periventricular (LEM) y la hemorragia de la matriz germinal (HPIV)³, las cuales se han descrito afectando primariamente al recién nacido pretermino; en ellos la edad gestacional juega un rol determinante. Gunn y col. reflexionan sobre lo sorprendente que resulta el escaso esfuerzo realizado para explorar los efectos de la maduración sobre la sensibilidad a las injurias ⁽¹¹⁾. Los trabajos publicados recientemente en relación con la vulnerabilidad de los diferentes componentes del neuroepitelio a las injurias pre y perinatales contrastan holgadamente esa pasada situación ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Con respecto a las lesiones disruptivas que ocurren dentro del útero, ya sea en los primeros meses o bien hacia la mitad o fines de la gestación, tales como la hidranencefalia, el síndrome de transfusión feto-fetal, la porencefalia y la esquizencefalia, comparten idénticos comentarios en relación a la aparición de los diferentes modelos. Ellos están, en efecto, ligados al cumplimiento de las sucesivas etapas del desarrollo del SNC hecho que, como ya ha sido mencionado, no se presenta simultáneamente en todos los niveles anatómicos del mismo.

Otra visión más refinada del tema muestra que la vulnerabilidad tisular regional aparece relacionada con la distribución específica de ciertos receptores (por ejemplo, glutamato), lo cual también es función de la maduración del SNC. A lo que fue considerado hace décadas un especial estado de sensibilidad (denominado vulnerabilidad selectiva) debido a factores anatómicos, vasculares y metabólicos, se han agregado mecanismos moleculares relacionados con la neurotransmisión, más específicamente con los cambios madurativos en la función de los correspondientes receptores.

Ciertas dificultades se transforman en restricciones ciertas

Si bien la dependencia del factor temporal es un

³ En 1903, Couvelaire reconoce la relación de la prematuridad con las hemorragias, y Schwartz y Fink en 1925 son los primeros en presentar una serie de 100 casos estudiados sistemáticamente; por su parte, Parrot en 1873 describe exhaustivamente las lesiones necróticas de la sustancia blanca (Friede RL. Developmental Neuropathology. New York/Viena: Springer-Verlag; 1975. p.24-45). Sin embargo, son Banker y Larroche (Banker B, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy (a form of neonatal anoxic encephalopathy) Arch Neurol. 1962; 7:386-410) quienes establecen por primera vez una correlación clínico-patológica en ese tipo de lesión.

andador del cual disponen los neuropatólogos para poder definir el momento de lesión, existen ciertas restricciones así como también dificultades concretas.

El SNC cambia su morfología semana a semana durante el tiempo que dura la gestación. Es preciso, por lo tanto, familiarizarse con los detalles morfológicos que se presentan como cambios anatómicos e histológicos normales durante el desarrollo del SNC. Este conocimiento es de suma utilidad a la hora de abordar la interpretación de las diversas formas de lesión.

Las formas de lesión son diferentes dependiendo del grado de madurez alcanzado. Así, el SNC inmaduro reacciona de manera particular a la injuria, ya sea en forma de necrosis celular, apoptosis, necrosis tisular, y/o alteración de la morfogénesis (interrupción, retardo y/o cambios en el desarrollo del SNC). Cuanto más precoz es el evento mayor es la posibilidad de que elementos en diferenciación (neuronales, gliales, endoteliales) sean lesionados, con la consecuente pérdida de los contingentes que migrarán para formar las estructuras grises definitivas. Cuando la necrosis tisular ocurre antes del período de terminación en la formación del órgano, el defecto estructural resultante puede ser difícil de distinguir de una malformación⁽¹⁵⁾ (tanto más cuanto más precoz es el insulto) y de hecho ha sido considerado como tal, por ejemplo en la esquizencefalia. Sin embargo, una anomalía que macroscópicamente puede aparecer como una malformación congénita, puede ser mostrada histológicamente como correspondiente a la secuela de un proceso destructivo durante la vida intrauterina (disrupción). La correcta ubicación del proceso dentro de las malformaciones o bien de las disrupciones depende de definir concretamente cada uno de esos términos. El primero, como la "alteración morfológica que resulta de un desarrollo intrínsecamente anormal"; y el segundo, como la "alteración morfológica que resulta de una destrucción o interferencia extrínseca en la formación de

una parte hasta ese momento bien formada"⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. La interrupción o retardo de la maduración, y la alteración de la migración con defecto de la laminación son fenómenos ya descriptos en relación con la hipoxia⁽¹⁸⁻²⁵⁾ y con algunas infecciones congénitas⁽²⁶⁾. Se sabe que la asfixia neonatal tiene un efecto adverso en la proliferación neural^(27, 28). También se han demostrado peculiares diferencias en la arborización dendrítica y el desarrollo sináptico en la corteza cerebral en niños pretérmino con curso neonatal complicado en relación con niños pretérmino con evolución postnatal sin complicaciones⁽²⁹⁾. La interpretación de los defectos del desarrollo del SNC puede complicarse aún más cuando sobre un proceso malformativo intrínseco se instala un proceso de tipo disruptivo⁽²²⁾; y si la alteración ocurre tan tempranamente como el primer mes de vida intrauterina, la distinción puede no ser tan fácil, con el riesgo de considerar como errores localizados de la morfogénesis lo que en realidad es la alteración de una parte que hasta ese momento se desarrollaba normalmente. Lo mismo cabría considerar en la ausencia de un órgano por mecanismo vascular; si esta hipótesis es correcta, debería llamarse también disrupción⁽²⁴⁾. Es posible que muchos de los errores tempranos en el desarrollo de diversos órganos, excluidos los mecanismos genéticos, obedezcan a trastornos vasculares y/o episodios de hipoxia-isquemia, a agentes infecciosos, particularmente virales, o bien a efectos de tóxicos, drogas o medicamentos. A la hora del consejo genético la distinción entre una malformación propiamente dicha y una disrupción es de gran importancia. En el tejido nervioso una disrupción debe ser entendida como un proceso dinámico. El caso del SNC es único en el hecho de que su desarrollo continúa activamente en la segunda mitad de la gestación y también después del nacimiento. El término disrupción que aplicamos con cierta rapidez a una estenosis de origen vascular en un órgano que ha alcanzado con pocas variantes su estructura definitiva en etapas todavía tempranas del desarrollo,

adquiere significado diferente cuando lo aplicamos a un sistema sofisticado, complejo y en continuo cambio como es el SNC. Algunas consideraciones dan la medida de estos conceptos. Por ejemplo, la posibilidad de que se lesione la proliferación celular y la diferenciación neuronal de la corteza remanente y se detenga parcialmente el desarrollo ulterior del SNC, introduce un aspecto dinámico a las interrupciones que hace que estas se perpetúen aún bastante después del momento de acción de la injuria ⁽²⁶⁾. Por efecto del desarrollo en cascada propio del tejido nervioso, una injuria precoz puede manifestarse indirectamente en procesos formativos que son, a veces, muy posteriores al momento de la injuria. Es una particular característica de la maduración del SNC el responder a los insultos a través de una cadena de eventos bioquímicos, histológicos y finalmente anatómicos que, deslizados en el tiempo, pueden continuar después que el insulto cesó. De ese modo, defectos migracionales tempranos repercutirán en la neuritogénesis, sinaptogénesis y aún en la mielinización pre y post-natal.

En las lesiones ocurridas cerca del fin de la gestación los parámetros cambian. Cuanto más desarrollado está el SNC, más difícil es deducir la cronología de una lesión que aparece tardíamente. Además está el fenómeno de la cronicidad de la lesión en sí misma. Cautelosamente dice Rorke: "Las lesiones crónicas y bien establecidas pueden estar presentes desde el nacimiento, y su aspecto básico no cambiar independientemente de cuánto viva el individuo. Si el niño sobrevive meses o años, el origen prenatal puede no ser aparente con el sólo estudio morfológico. Más aún, la evaluación anatomopatológica está frecuentemente complicada por repetidos episodios hipóxico-isquémicos u otro tipo de injuria al SNC, como por ejemplo meningitis. Una primera lesión no confiere inmunidad para un segundo o tercer episodio, o aún múltiples episodios de destrucción tisular. Es concebible, por lo tanto, que en un mismo espécimen puedan encontrarse lesiones de diferente antigüedad" ^(4, 18).

En conclusión, se han esbozado una serie de problemas metodológicos y de interpretación que pueden surgir durante el examen de necropsia del SNC en desarrollo. Pese a las dificultades existentes, se debe intentar la aproximación a una definición cronológica (relativamente inexacta) del momento en que ocurrieron la injuria y la exteriorización de la lesión, fenómenos ambos que tratándose del SNC, como ha sido explicado, suelen no suceder con simultaneidad.

Como regla, ante la evidencia de daño estructural del SNC en la infancia, todo examen histológico debe intentar establecer el diagnóstico de lesión relacionándolo con su temporalidad.

Las moléculas son cerraduras en las ventanas de vulnerabilidad

No es que el concepto clásico de timing sea novedoso. Con una gran claridad, y basado en el desarrollo de Lemire y col. ⁽¹⁵⁾, ha sido originalmente empleado por Volpe ⁽²⁹⁻³²⁾ como marco para la clasificación de las malformaciones del SNC, incluyendo tangencialmente a las interrupciones. Más aún, se ha mencionado repetidas veces que la impronta en las malformaciones no la deja el agente, sino el momento (timing) en que ocurrió la injuria. Este concepto y este tipo de ordenamiento, sin embargo, no habían sido usados para la elaboración de una clasificación que contuviera en especial a las interrupciones. La primera en hacerlo organizadamente, abarcando en un concepto holístico a las alteraciones del desarrollo (disruptivas y no disruptivas, pero con particular relevancia para las primeras), fue Squier en la publicación de su libro "Acquired Damage to the Developing Brain. Timing and causation" ⁽⁸⁾.

El aspecto que hemos descrito hasta aquí define las posibilidades de situar una lesión en el período en que ocurrió y/o se exteriorizó, incluso desde sus aspectos celulares⁴. Subyacentes, existen los mecanismos moleculares entroncados en la descripción

⁴ La cronología celular del daño neural puede hallarse en numerosas publicaciones. Una muy detallada y particularmente gráfica es la puntualizada por JW Keeling ⁽³³⁾.

anterior. ¿Es que existe un timing molecular? La respuesta es que el timing obedece a un proceso íntimo de orden molecular; las ventanas de vulnerabilidad no son otra cosa que los momentos moleculares aptos para acceder a la lesión. Aún en los episodios que tienen una base genética, la injuria se expresa en el momento molecular que es apto para ello. Vale decir, en su ventana de vulnerabilidad. En relación con estos conceptos, es necesario hacer una distinción entre el tiempo en que sucede la lesión, y aquel tiempo exclusivo en el que le es posible expresarse y manifestar sus consecuencias como tales, fenómenos que en el SNC no siempre coinciden. La tan mencionada vulnerabilidad celular lo es a la muerte neuronal y glial por excitotoxicidad y por injuria oxidativa, precisamente en esas células que poseen aquellas enzimas y receptores que permiten que se desencadene el proceso de excitotoxicidad y la reacción a las sustancias oxidativas. Sin receptores y sin enzimas, no hay cualidad existente para la respuesta celular a los estímulos que desencadenan la tormenta molecular. Estas propiedades no existen sin la presencia de la maduración gestada por el transcurso del tiempo.

Intentando realizar un cronograma de este planteo en base a la topografía de las lesiones, podemos ejemplificar la sucesión de eventos comenzando en las 18 SEG, período en el cual y hasta la finalización de la gestación, el estado enzimático del SNC favorecerá la generación de peróxido sobre la degradación del mismo, propendiendo a que la sustancia blanca atraviese un lapso de vulnerabilidad a la toxicidad por radicales libres ⁽¹²⁾. Posteriormente, con la maduración de los elementos oligodendrogiales entre los 2 y 5 meses de vida post-natal, el nivel de enzimas antioxidantes se elevará y aumentará la resistencia a la acción deletérea de los radicales libres, a la vez que comenzará la expresión citoplásmica de proteína básica de mielina. Este concepto de sensibilidad embriológica decreciente respecto de las sustancias oxigenadas está basado en el incremento gra-

dual de la actividad de enzimas tales como catalasa y glutatión-peroxidasa ⁽³⁴⁾, el cual cerrará progresivamente la ventana de vulnerabilidad, disminuyendo correlativamente la posibilidad de existencia de una lesión de la sustancia blanca de tipo LEM. No sólo las células oligodendrogiales, sino también los axones de la sustancia blanca cerebral muestran un ritmo de maduración durante el período crítico de crecimiento, que es coincidente con el de la LEM, sugiriendo la susceptibilidad a este tipo de agresión ⁽³⁵⁾.

El concepto de lesión por excitotoxicidad elaborado por Olney ⁽³⁶⁾ rescata al glutamato, el principal neurotransmisor cerebral, como protagonista de un tipo de lesión basado en un fenómeno de corte temporal. Las sinapsis excitatorias forman parte de un plan embriológico destinado a favorecer el desarrollo neural a través de la plasticidad, y son puestas en marcha desde la misma actividad eléctrica cerebral. Este plan embriológico se desenvuelve a lo largo del tiempo en forma cambiante, adecuándose la cantidad, calidad y actividad de receptores de glutamato a las necesidades formativas de cada distrito neural en las diferentes etapas de gestación ⁽³⁷⁻³⁹⁾. Sin embargo, enfrentado a una injuria de magnitud considerable, la cantidad existente de receptores y su madurez (los receptores inmaduros se abren más fácilmente permitiendo el flujo de calcio), el grado de actividad de los receptores y sus características moleculares, y no tanto el glutamato en sí mismo, determinarán la toxicidad final y, en definitiva, el tipo y grado de lesión cerebral ⁽⁴⁰⁾. Aunque el mecanismo descrito es común a todo el parénquima en desarrollo, el resultado está sujeto a las diversas situaciones anatómo-clínicas relacionadas con la topografía y con el período gestacional, cuya base molecular es la que acabamos de mencionar. Por ejemplo, Honig y col. usaron marcadores moleculares para mostrar que el desarrollo cortical cerebral presentaba un patrón espacial y temporal en relación con las mencionadas moléculas ⁽⁴¹⁾; y Furuta y Martin

demonstraron experimentalmente la presencia de receptores de glutamato durante la corticogénesis hacia la mitad de la gestación, con localizaciones diferentes y cambiantes en la zona marginal, la placa cortical y la subplaca⁽⁴²⁾. En humanos, la lesión temprana de las neuronas en la subplaca cortical cerebral (las primeras neuronas en migrar), determinará alteraciones en la inervación tálamo-cortical, o bien alteración de la maduración sináptica de los mismos circuitos tálamo-corticales si la injuria es más tardía^(43,44); aunque con un mecanismo hipotético relacionado con apoptosis y receptores de neurotransmisión^(42,45,46), vemos que el momento de muerte neuronal en la subplaca (generalmente entre las 20 y 35 SEG) determina diferentes consecuencias clínicas y morfológicas de acuerdo al tiempo de gestación. Los oligodendrocitos inmaduros expresan receptores de glutamato de tipo AMPA-KA en un período de tiempo que se corresponde con el lapso fetal en el cual la sustancia blanca es sensible a la lesión por hipoxia-isquemia y/o infección (LEM)⁽⁴⁰⁾; del mismo modo, el nivel de receptores AMPA-KA está elevado en sectores del tronco cerebral hacia la mitad de la gestación disminuyendo después del nacimiento, lo cual puede ser relevante en la patogenia de la necrosis pontosubicular⁽³⁸⁾, mientras que el episodio breve de asfixia total compromete en especial a las estructuras subcorticales en el niño a término el cual presenta, en estos sitios, un predominio de receptores de glutamato de tipo NMDA⁽⁴⁷⁾. Resulta evidente que el patrón de neurotransmisión -en esas localizaciones anatómicas y en esos períodos determinados de tiempo- aun cuando no es el único mecanismo, es un factor determinante y bastante selectivo de vulnerabilidad.

La edad gestacional juega un rol indudable en la aparición de HPIV en el niño pretérmino. Si bien existen condiciones vasculares y anatómicas relacionados con la inmadurez, la actividad enzimática de la trombina y la plasmina entre otras proteínas existentes en el cerebro fetal como estructuras ne-

cesarias para la migración celular, determinan una evolución deletérea no presente en etapas más avanzadas del desarrollo cerebral⁽⁴⁸⁾. La producción de trombina y sus receptores por parte de neuronas y glia tiene funciones embriológicas y, por lo tanto, connotaciones netamente temporales.

La intervención de factores genéticos es ostensible en raros casos de HPIV causados por alteración de la coagulación de tipo hereditario⁽⁴⁹⁾, y en algunos casos de esquizencefalia familiar⁽⁵⁰⁾. La presencia de malformaciones familiares atribuidas a anomalías vasculares es una triple frontera entre lo genético-familiar, lo disruptivo y lo malformativo, en la cual la vasculopatía malformativa determinada genéticamente está presente en varios miembros de la familia, y produce como eslabón final la alteración disruptiva de diversos órganos, entre ellos el SNC⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

En la LEM en particular, las alteraciones genéticas constituyen factores de riesgo cuya patogenia recién está comenzando a explorarse⁽⁵⁴⁾.

Resumiendo, son las características anatómicas y fisiopatológicas inherentes a cada período gestacional lo que permite caracterizar bioquímica, y luego morfológicamente, la respuesta del SNC a determinada lesión. Asimismo, en muchas ocasiones la respuesta del SNC no es sino la manifestación del uso inapropiado y exagerado de un mecanismo en principio normal, que se desvía ante la presencia del estímulo anormal.

Referencias bibliográficas

1. Jones M, Drut R. *Lesiones atribuibles a hipoxia en etapas precoces del desarrollo del sistema nervioso central*. Patología. 1988; 26: 93-98.
2. Ellis WG, Goetzman BW, Lindenberg JA. *Neuropathologic documentation of prenatal brain damage*. AJDC. 1988; 142 : 858-866.
3. Low JA, Robertson DM, Simpson LL. *Temporal relationships of neuropathologic conditions caused by perinatal asphyxia*. Am J Obstet Gynecol. 1989; 160: 608-614.

4. Rorke LB, Zimmerman RA. *Prematurity, postmaturity, and destructive lesions in utero*. AJNR. 1992; 13:517-538.
5. Cohen M, Roessmann U. *In utero brain damage: relationship of gestational age to pathological consequences*. Dev Med Child Neurol, 1994; 36: 263-270.
6. Jones M. *Neuropatología: Posibilidades de definición temporal de una lesión*. En: Urman J, Sebastiani M, eds. Del sufrimiento fetal al daño cerebral. Mitos y realidades. Bs.As.: Científica Americana; 1995, p. 278.
7. Murphy DJ, Squier MV, Hope PL, Sellers S, Johnson A. *Clinical associations and time of onset of cerebral white matter damage in very preterm babies*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1996; 75:F27-32.
8. Squier W. *Pathology of fetal and neonatal brain damage: identifying the timing*. En: Squier W, ed. *Acquired damage to the developing brain. Timing and causation*. London, New York: Arnold; 2002, p.101-127.
9. Rorke LB. *Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury*. Brain Pathol. 1992; 2:211-221.
10. Friede RL. *Developmental Neuropathology*. Nueva York /Viena: Springer-Verlag; 1975, pp. 85-86.
11. Gunn AJ, Gluckman PD, Bennet L. *Asphyxia and the developing brain*. En: Squier W, ed. *Acquired damage to the developing brain. Timing and causation*. London, New York: Arnold; 2002, p.61.
12. Folkerth RD, Haynes RL, Borenstein NS et al. *Developmental lag in superoxide dismutases relative to other antioxidant enzymes in premyelinated human telencephalic white matter*. J Neuropathol Exp Neurol. 2004; 63:990-9.
13. Folkerth RD, Keefe RJ, Haynes RL, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC. *Interferon-gamma expression in periventricular leukomalacia in the human brain*. Brain Pathol. 2004; 14:265-74.
14. Rozyczka J, Figiel M, Engele J. *Endothelins negatively regulate glial glutamate transporter expression*. Brain Pathol. 2004; 14:406-414.
15. Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord S. Jr. *Normal and abnormal development of the human nervous system*. Hagerstown, Maryland, New York: Harper & Row; 1975, p. 54-247.
16. Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co. 1982, p 2-4.
17. Spranger J, Benirschke K, Hall JG et al. *Errors of Morphogenesis: concepts and terms*. J Pediatrics 1982; 100: 160-165.
18. Rorke LB. *Pathology of perinatal brain injury*. New York: Raven Press; 1982, p.45-100.
19. Borit A, Herndon RM. *The fine structure of plaques fibromyelínicas in ulegyria and in status marmoratus*. Acta Neuropathol. 1970; 14: 304-311.
20. Norman MG. *Bilateral encephaloclastic lesion in a 26 week gestation fetus: effect on neuroblastic migration*. J Canad des Sciences Neurol. 1980; 7: 191-194.
21. Stewart RN, Williams RS, Lukl P, Schoenen J. *Ventral porencephaly: a cerebral defect associated with multiple congenital anomalies*. Acta Neuropathol. 1987; 42: 231-235.
22. Choi BH, Ruess WR, Kim RC. *Disturbances in neuronal migration and laminar cortical organization associated with multicystic encephalopathy in the Pena-Shokeir syndrome*. Acta Neuropathol 1986; 69:177-183.
23. Hughes HE, Miskin M. *Congenital microcephaly due to vascular disruption: in utero documentation*. Pediatrics. 1986; 78: 85-87.
24. Gosseye S, Golaire MC, Larroche JC. *Cerebral, renal and splenic lesions due to fetal anoxia and their relationship to malformations*. Dev Med Child Neurol. 1982; 24: 510-518.
25. Goodlin RC, Heidrick WP, Papenfuss HL, Kubitz RL. *Fetal malformations associated with maternal hypoxia*. Amer J Obstet Gynecol 1984; 149:228-229.
26. Norman MG, Mc Gillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ. *Congenital Malformations of the Brain*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1995, p 406-408.
27. Yoshioka H, Mino M, Morikaswa Y, Kasubuchi Y, Kusunoki T. *Changes in cell proliferation kinetics in the mouse cerebellum after total asphyxia*. Pediatrics. 1985; 76: 965-969.
28. Yu MC, Yu WH. *Effect of hypoxia on cerebellar development: morphologic and radioautographic studies*. Exp Neurol 1980; 70: 652-664.
29. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co. 1981, p. 3-298.

30. Volpe JJ. *Normal and abnormal human brain development*. En: Volpe JJ, guest ed. *Clinics in Perinatology. Symposium on Neonatal Neurology*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders. 1977; 4: (1) 3-30.
31. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn 2nd ed*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co. 1987, p. 2-68.
32. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn 3rd ed*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co. 1995, p. 3-92.
33. Keeling JW. *Fetal and Neonatal Pathology 2nd ed*. Berlin: Springer Verlag. 1993.
34. Haynes RL, Baud O, Li J, Kinney HC, Volpe JJ, Folkerth RD. *Oxidative and nitrative injury in periventricular leukomalacia: a review*. Brain Pathol 2005; 15:225-233.
35. Haynes RL, Borenstein NS, Desilva TM et al. *Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant*. J Comp Neurol 2005; 484:156-67.
36. Olney JW. *Excitotoxic food additives-relevance of animal studies to human safety*. Neurobehav Toxicol Teratol 1984; 6: 455-462.
37. Cohen-Cory S. *The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits*. Science 2002; 298: 770-6.
38. Panigrahy A, Rosenberg PA, Assmann S, Foley EC, Kinney HC. *Differential expression of glutamate receptor subtypes in human brain stem sites involved in perinatal hypoxia-ischemia*. J Comp Neurol 2000; 427: 196-208.
39. Sheng M, Kim MJ. *Post-synaptic signaling and plasticity mechanisms*. Science 2002; 298: 776-780.
40. Johnston MV. *Excitotoxicity in perinatal brain injury*. Brain Pathol. 2005; 15: 234-240.
41. Honig LS, Herrmann K, Shatz CJ. *Developmental changes revealed by immunohistochemical markers in human cerebral cortex*. Cereb Cortex 1996; 6:794-806.
42. Furuta A, Martin LJ. *Laminar segregation of the cortical plate during corticogenesis is accompanied by changes in glutamate receptor expression*. J Neurobiol. 1999; 39:67-80.
43. McQuillen PS, Ferriero DM. *Perinatal subplate neuron injury: implications for cortical development and plasticity*. Brain Pathol 2005; 15: 250-260.
44. McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, Ferriero DM. *Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia*. J Neurosci 2003; 23: 3308-3315.
45. Catalano SM, Chang CK, Shatz CJ. *Activity-dependent regulation of NMDAR1 immunoreactivity in the developing visual cortex*. J Neurosci 1997; 17: 8376-8390.
46. Price DJ, Aslam S, Tasker L, Gillies K. *Fates of the earliest generated cells in the developing murine neocortex*. J Comp Neurol 1997; 377: 414-422.
47. Olney JW, Collins RC, Sloviter RS. *Excitotoxic mechanisms of epileptic brain damage*. Adv Neurol 1986; 44: 857-877.
48. Xue M, Balasubramaniam J, Parsons KAL, McIntyre IW, Peeling J, Del Bigio MR. *Does thrombin play a role in the pathogenesis of brain damage after periventricular hemorrhage?* Brain Pathol 2005; 15:241-249.
49. Petaj GJ, Hiltunen L, Fellman V. *Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia*. Pediatr Res. 2001; 49: 643-646.
50. Squier W, Rutherford M, Cowan F. *Neuropathology of familial schizencephaly*. Fetal Pediatr Pathol. 2004; 23: 92 (abstract).
51. Bönnemann CG, Meinecke P. *Bilateral porencephaly, cerebellar hypoplasia, and internal malformations: Two siblings representing a probably new autosomal recessive entity*. Am J Med Genet. 1996; 63: 428-433.
52. Fowler M, Dow R, White TA, Greer CH. *Congenital hydrocephalus-hydranencephaly in five siblings, with autopsy studies: a new disease*. Dev Med Child Neurol. 1972; 14: 173-188.
53. Soltan HC, Holmes LB. *Familial occurrence of malformations possibly attributable to vascular abnormalities*. J Pediatr. 1986; 108: 112-114.
54. Kinney HC, Haynes RL, Folkerth RD. *White matter lesions in the perinatal period*. En: Golden JA, Harding BN (eds). Pathology&Genetics. Developmental Neuropathology. Basel: ISN Neuropath Press; 2004. p.156. ♦

Agradecimiento: al Dr. Donald F. Haggerty, por su colaboración en la traducción del resumen del presente trabajo, así como del resumen del trabajo titulado: "Encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal: necrosis neuronal selectiva, no sólo necrosis y no tan selectiva", que apareciera en el número anterior.